

Цефодокс

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

10 років
успіху



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefodoxime; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефодоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефодоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинofilія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протейнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астения, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попере), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефодоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.

Р.н.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

Антибіотикотерапія інфекцій органів дихання у дітей: у фокусі уваги — проблема антибіотикорезистентності

За матеріалами Сідельниковських читань (20-22 вересня 2017 р., м. Полтава)

На науковому симпозиумі «Оптимізація антимікробної терапії респіраторних інфекцій у дітей», який був проведений у рамках XIX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (20-22 вересня 2017 р., м. Полтава), доповідь «Сучасний досвід антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей: у фокусі уваги – проблема антибіотикорезистентності» представив професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Петрович Кривопустов.



Проблема розвитку стійкості мікроорганізмів до антибіотиків – глобальна та вкрай актуальна. «Парадокс антибіотиків: як чудо-ліки знищують диво» – під такою назвою видано книгу Стюарта Леві у 1992 році. Про ризик розвитку антибіотикорезистентності зазначав ще у 1945 році сер Александер Флемінг у своїй Нобелівській лекції, розглядаючи стійкість стрептокока до пеніциліну.

У 20-му виданні Nelson Textbook of Pediatrics 2016 року звернено увагу на те, що «резистентність пневмокока до протимікробних засобів є серйозною проблемою охорони здоров'я, а 15-30% ізолятів пневмокока є мультирезистентними, тобто стійкими до ≥ 3 класів антибіотиків». *Streptococcus pneumoniae* розвинули резистентність до препаратів груп пеніциліну та еритроміцину, а внаслідок інфекцій, спричинених резистентними *S. pneumoniae*, щороку помирають приблизно 7 тис. осіб (CDC, 2013).

Згідно з класифікацією Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2013) збудники інфекційних хвороб поділяють на ті, які:

- несуть невідкладну загрозу (urgent);
- несуть серйозну загрозу (serious);
- мають третій клас загрози (concerning threats).

До збудників, які несуть серйозну загрозу, належать, зокрема, резистентні *S. pneumoniae*. Поза сумнівом, дуже важливе значення мають місцеві мікробіологічні дані (G. Karam et al., 2016).

За оцінками Jim O'Neill (The Review on Antimicrobial Resistance, 2014), близько 700 тис. осіб щороку помирають від інфекційних хвороб, збудники яких є резистентними до антибіотиків, а за умови, якщо наявна тенденція зберігатиметься, антибіотикорезистентність до 2050 року спричинятиме смерть близько 10 млн осіб щороку.

У Глобальному плані дій щодо стійкості до протимікробних препаратів, затвердженому Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у 2015 році, 4-те завдання полягає в оптимізації використання таких препаратів. Європейський центр з контролю та профілактики захворювань (ECDC) у липні 2017 р. опублікував дані проєкту «Антимікробна резистентність і причини нерационального використання антибіотиків» (ARNA): у країнах Європейського Союзу 7% усіх антибіотиків, які застосовувалися в 2016 р., приймали без рецепта, мається на увазі і продаж без рецепта, і використання залишку антибіотика після попереднього курсу лікування. Національний план дій США щодо боротьби з бактеріями, стійкими до антибіотиків, має на меті до 2020 р. скоротити недоцільне призначення антибіотиків на амбулаторному етапі на 50% (K.E. Fleming-Dutra et al., 2016).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у лютому 2017 р. опублікувала перелік патогенних мікроорганізмів, які становлять загрозу для людства та які насамперед слід враховувати при створенні нових антибіотиків. Так, зокрема, до критично високого рівня пріоритетності віднесена карбапенем-резистентна *Pseudomonas aeruginosa*, до високого рівня – ванкомицин-резистентний *Enterococcus faecium*, до середнього рівня пріоритетності – пеніцилін-резистентні *S. pneumoniae*, ампіцилін-резистентні *Haemophilus influenzae*.

Загальновідомим є відкриття тейксобактину, котрий виробляє ґрунтова бактерія *Eleftheria terrae* з класу β -протеобактерій (L.L. Ling et al., 2015). Однак слід пам'ятати, що тейксобактин активний проти грампозитивних (наприклад, метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* – MRSA), але не грамнегативних бактерій через наявність у них ще й зовнішньої мембрани. До речі, в переліку «пріоритетних» патогенів ВООЗ 2017 року, які передусім необхідно враховувати при створенні нових антибіотиків, особливу увагу приділено саме грамнегативним збудникам, які мають мультирезистентність.

При виборі стартової антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей допомагає той факт, що етіологія цих захворювань здебільшого є передбачуваною: насамперед це *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. При цьому важливо пам'ятати про важливу роль профілактичних заходів, зокрема вакцинації проти *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типу В.

У терапії інфекцій органів дихання у дітей провідне місце належить β -лактамам антибіотикам – препаратам групи пеніциліну, цефалоспорино, карбапенему, які призначають за відповідними показаннями.

Зокрема, цефалоспорино достатньо широко використовують, однак слід пам'ятати, в яких випадках їх не слід застосовувати. Для цього існує акронім – Lame, тому що препарати цієї групи не є активними проти *Listeria*, *Atypicals*

(*Mycoplasma* і *Chlamydia*), MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – метицилін-резистентного золотистого стафілокока, крім препаратів V покоління) та *Enterococci*. З 5 поколінь цефалоспорино три випускаються і в парентеральній, і в пероральній формах. Існує досвід використання в педіатрії перорального цефалоспорино III покоління цефподоксиму проксетилу. У 20-му виданні Nelson Text book of Pediatrics зазначено, що цефподоксим зазвичай використовується в амбулаторній практиці при синопульмонарних інфекціях та середньому отиті (M.R. Schleiss, 2016).

З 2006 року накопичується досвід застосування препарату Цефодокс у формі таблеток по 100 мг та 200 мг цефподоксиму проксетилу та у формі суспензії (5 мл містить 50 мг або 100 мг цефподоксиму проксетилу). Внаслідок того, що цефподоксиму проксетил є високогідрофобним, він повільно розчиняється і має низьку біодоступність, а отже, необхідні спеціальні допоміжні речовини для поліпшення розчинення. Тому у складі Цефодоксу є компоненти, які посилюють розчинність, підвищують біодоступність цефподоксиму проксетилу (гідроксипропілцелюлоза та ін.).

Розглянемо міжнародні рекомендації та приклади лікування бактеріальних інфекцій органів дихання у дітей.

Так, при виборі стартової антибіотикотерапії гострого бактеріального риносинуситу важливо пам'ятати про основні етіологічні чинники захворювання: близько 30% – *S. pneumoniae*, 20% – нетипові *H. influenzae* та 20% – *M. catarrhalis*, причому приблизно 50% *H. influenzae* і 100% *M. catarrhalis* є β -лактамазопозитивними, а приблизно 25% *S. pneumoniae* можуть бути стійкими до пеніциліну.

Початкову терапію амоксициліном рекомендовано більшості дітей з нетяжким синуситом, а у разі алергії на пеніцилін призначають цефалоспорино, зокрема цефподоксим. Азитроміцин і триметоприм/сульфаметоксазол не показані до застосування через високу резистентність збудників до них. За наявності факторів ризику (антибіотикотерапія 1-3 міс тому, відвідування дитячої дошкільної установи, вік молодше 2 років), при резистентних штаммах, відсутності терапевтичного ефекту амоксициліну протягом 72 год, тяжкому синуситу рекомендована висока доза амоксициліну в комбінації з клавуланатом. У разі блювання, недостатнього комплаєнсу застосовують цефтріаксон (D.E. Pappas, J.O. Hendley, 2016).

Слід зазначити, що чутливість *S. pneumoniae* до цефдиніру, цефподоксиму та цефуоксиму становить від 60 до 75%, а чутливість *H. influenzae* до них – від 85 до 100% (American Academy of Pediatrics; E.R. Wald et al., 2013). Американське товариство з інфекційних захворювань (IDSA) також зазначає про важливу роль цефподоксиму в лікуванні гострого бактеріального риносинуситу, зокрема в комбінації з кліндаміцином (A.W. Chow et al., 2012).

У терапії гострого бактеріального риносинуситу слід надавати перевагу цефподоксиму у разі, якщо є: алергія на β -лактами (крім гіперчутливості I типу); підозра на наявність резистентних збудників (насамперед грамнегативних); погіршення або відсутність покращення через 3 доби від початку лікування (Т.М. Woo, 2017). Тривалість лікування дітей становить 10-14 днів (A.W. Chow et al., 2012), при цьому слід пам'ятати про важливість ерадикації збудника.

У лікуванні негоспітальної пневмонії у дітей орієнтуються на керівництво The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America (2011). Так, амоксицилін слід застосовувати як терапію першої лінії в належним чином імунізованих дітей з легкою та середньотяжкою пневмонією при підозрі на бактеріальну етіологію.

Дітям з історією нетяжкої алергічної реакції на амоксицилін призначають оральний цефалоспорин, який є активним проти *S. pneumoniae*, наприклад цефподоксим. При збудниках, які продукують β -лактамази, – амоксицилін клавуланат або цефалоспорин II покоління (цефуоксим) або III покоління (наприклад, цефподоксим). При атипичних збудниках для лікування дітей, насамперед шкільного віку, в тому числі госпіталізованих, застосовують макроліди (азитроміцин) у поєднанні з β -лактамами антибіотиками (J.S. Bradley et al., 2011).

Госпіталізованим дітям призначають ампіцилін або пеніцилін G, якщо вони повністю імунізовані, якщо MICs пеніциліну для *S. pneumoniae* ≤ 2 Іg/mL. Якщо епідеміологічні дані вказують на резистентність *S. pneumoniae* (MICs ≤ 4.0 Іg/mL) – цефтріаксон. Емпірична терапія парентеральним цефалоспорином III покоління (цефтріаксоном, цефотаксимом) рекомендована для дітей, які не повністю імунізовані (J.S. Bradley et al., 2011).

Застосовуючи цефподоксим у лікуванні пневмонії, слід ураховувати дані С. Muller-Serieys та співавт. (1992) про те, що його концентрація в паренхімі легень через 6 год після прийому або дорівнює, або є вищою MIC для 90% штамів більшості мікроорганізмів. Про це зазначено у Кокранівському огляді R. Lodha (2013), це підтверджують результати зарубіжних та вітчизняних досліджень, зокрема багатоцентрового дослідження «Цеф-Просто» (2011).

У районах без істотного високого рівня стійкості *S. pneumoniae* до пеніциліну для лікування дітей, які повністю вакциновані проти *H. influenzae* типу В та *S. pneumoniae* і не є тяжкохворими, слід використовувати ампіцилін або пеніцилін G. Однак дітям, які не відповідають цим критеріям, слід призначати цефтріаксон або цефотаксим. Окрім цього, якщо клінічні дані вказують на стафілококову пневмонію, до схеми лікування слід включати ванкомицин або кліндаміцин (M.S. Kelly, J.Th. Sandora, 2016). Застосовуючи цефтріаксон або цефотаксим як стартову терапію пневмонії, доцільно більш широко використовувати можливості ступінчастої антибіотикотерапії – step-down терапії.

За даними N.S. Scheinfeld та співавт. (2016), Intravenous-to-Oral Switch терапію можна застосовувати у 40-50% усіх пацієнтів. Про доцільність ступінчастої антибіотикотерапії при позалікарняній пневмонії у дітей зазначають, зокрема, S. In-iv та співавт. (2015), S.S. Shah (2016). Це може бути перехід від внутрішньовенного введення цефалоспорино III покоління (цефтріаксону або цефотаксиму) до його перорального прийому (наприклад, прийому цефподоксиму проксетилу у формі суспензії або таблеток). Отже, цефподоксим у терапії пневмонії у дітей має бути в фокусі уваги педіатра не лише як пероральний засіб лікування, а й як другий крок ступінчастої терапії.

У виборі антибіотикотерапії гострого середнього отиту у дітей слід враховувати рекомендації Американської академії педіатрів (AAP; A.S. Lieberthal et al., 2013). Провідне місце у стартовому емпіричному лікуванні займають амінопеніциліни, у тому числі захищені. Кокранівський огляд R.P. Venekamp та співавт. (2015) підкреслює особливо важливу роль антибіотикотерапії в лікуванні гострого середнього отиту у дітей молодше 2 років з білатеральним отитом та отореєю.

Враховуючи основні етіологічні фактори гострого середнього отиту у дітей – *S. pneumoniae*, нетипові *H. influenzae* та *M. catarrhalis* (поширеність основних збудників змінюється з використанням вакцинації), у 20-му виданні Nelson Text book of Pediatrics зазначено таке. Амоксицилін залишається препаратом першого вибору для лікування неускладнених отитів. Резистентність збудників інфекційних хвороб до антибіотиків у різних країнах різниться, у США приблизно 40% штамів нетипових *H. influenzae* і майже всі штам *M. catarrhalis* є стійкими до амінопеніцилінів, а приблизно 50% штамів *S. pneumoniae* є пеніцилін-нечутливими. Резистентність збудників до макролідів, у тому числі азитроміцину та кларитроміцину, стрімко зростає (J.E. Kerschner, D. Preciado, 2016).

Цефподоксим має важливе значення для лікування гострого середнього отиту, якщо дитина приймала амоксицилін протягом останніх 30 днів, при алергії на пеніциліни або підозрі на наявність стійких до β -лактамних антибіотиків *H. influenzae* та *M. catarrhalis* (Т.М. Woo, 2017). Ефективність цефподоксиму в лікуванні гострого середнього отиту у дітей підтверджують результати сучасних досліджень, зокрема M.H. El-Shabrawi (2016); A. Ghosh, S. Chatterjee (2017).

Тривалість лікування гострого середнього отиту у дітей до 2 років або з тяжким перебігом має становити 10 днів, у дітей віком 2-5 років з легким або середньотяжким перебігом – 7 днів, у дітей старше 6 років з легким або середньотяжким перебігом – 5-7 днів (A.S. Lieberthal et al., 2013; T.M. Woo, 2017). При цьому слід пам'ятати про важливість ерадикації збудника. Якщо порівняти стандартне лікування, тривалість якого становить 10 днів, та менш тривалу терапію у вигляді 5-денного курсу у дітей віком від 6 до 23 місяців з гострим середнім отитом, то остання забезпечує менш сприятливі результати. Крім того, як зазначає A. Hoberman (2016), ні частота побічних явищ, ні виникнення резистентності до антимікробного препарату не є нижчими при призначенні більш короткого курсу.

Загалом цефподоксиму проксетил (Цефодокс) займає важливе місце в антимікробній терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей, як верхніх, так і нижніх. Цей пероральний цефалоспорин III покоління завдяки відповідним фармакокінетичним властивостям впливає на основні збудники цих хвороб – *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Цефодокс містить спеціальні допоміжні речовини, які поліпшують його біодоступність. Препарат доцільно використовувати у складі ступінчастої антибіотикотерапії, зокрема при пневмонії. Як проліки Цефодокс сприяє мінімізації ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї. Проведено відповідні клінічні дослідження, а також накопичено власний багаторічний досвід його використання в амбулаторному та стаціонарному лікуванні дітей.